

栏目名称：“九五”国家科技攻关“轻化工生物技术新工艺新产品”项目系列报道之二十五
栏目主持：科学技术部中国生物工程开发中心、中国化工信息中心
内容审核：张木、于希椿、宋宗文

基于膜分离过程的 6-APA 生产技术

厦门大学化学化工学院 何旭敏 夏海平 胡建华 蓝伟光

摘要 该项目设计了适当的纳滤膜浓缩工艺,以提高 6-APA 生成率,6-APA 成品的平均克分子收率达 90.18%;设计了醋酸丁酯-乙醇结晶工艺;选择了合适的溶媒体系及控制 pH 值以确保 6-APA 的质量;对溶媒及副产品苯乙酸进行了回收利用,降低了成本,减少了环境污染。纳滤膜分离技术是使低浓度裂解高浓度结晶得以实现的关键技术。用于 100t 6-APA 生产线上取得良好效果。

关键词 6-氨基青霉烷酸 6-APA 膜分离 纳滤

Technology of Manufacturing 6-APA Based on Membrane Separation Process

He Xumin

Abstract In order to increase the formation rate of 6-aminopenicillanic (6-APA), this subject designed a proper nanofiltration membrane concentration progress, the average gram molecule yield of 6-APA has reached 90.18%, and *n*-butyl acetate-alcohol crystallization process was developed. The quality of 6-APA was insured by selecting right dissolvant system and controlling pH value. The dissolvant and phenylacetic acid, the by-product, were recycled, so the cost was decreased and the pollution was reduced. Nanofiltration membrane separation technology is the key technology for realization of decomposition at low concentration and crystallization at high concentration. Good results have obtained by using this technology in production line of 6-APA with capacity of 100t/a.

Key words 6-aminopenicillanic, 6-APA, membrane separation, nanofiltration

青霉素是世界上使用最为广泛的抗生素之一。但因大量耐药菌的出现,世界各国已普遍使用半合成青霉素来解决青霉素所面临的药效下降问题,以达到更好的疗效。几乎所有半合成青霉素的制备都依托青霉素母核 6-APA 为基本合成原料。国内现有 6-APA 生产线的原辅料消耗、产品收率及质量与国外先进水平比较,均有明显差距,常使企业陷于亏损境地,导致生产 6-APA 还不如销售青霉素原料合算,使已建成的 6-APA 生产线不能正常生产,从而在中国产生如下怪现象:一方面中国的青霉素工业钾盐大量出口供国外厂家转化成 6-APA,另一方面中国又从国外进口 6-APA 以生产氨苄、羟氨苄等半合成青霉素来满足国内市场需求。因此,国内许多厂家正急迫地寻求国际上最先进的 6-APA 生产

技术与工艺。然而,由于制药行业的专利保护与技术保密等方面的原因,引进技术的先进性受到相当程度的限制,且价格非常昂贵。

鉴于以上原因,厦门大学化学化工学院、江西东风药业股份有限公司和厦大三达膜科技有限公司合作承担了国家“九五”攻关项目子专题——“基于膜分离过程的 6-APA 生产技术”的攻关。该专题以降低消耗、增加收率、提高质量为目标,向国外最先进的 6-APA 生产技术水平看齐并力求突破。

1 攻关任务

该项目要解决的主要技术难点是如何应用膜分离技术增加 6-APA 的结晶收率和减少母液中 6-APA 的损失率,进而提高 6-APA 的生成率。

研究内容包括:①固定化酶的选择和不同固定化酶对青霉素裂解率及6-APA生成率的影响;②选择适当的膜及膜分离过程,以提高6-APA的生成率及结晶收率,减少母液中6-APA的损失;③选择合适的溶媒体系及控制pH值以确保6-APA的质量;④研究溶媒及副产品苯乙酸的回收利用,降低成本。

2 专题执行情况

为了实现上述研究内容,作者设计了以下的技术工艺路线:青霉素工业钾盐用硼酸缓冲液配制,经超滤膜处理后进入有固定化酶(PGA-450)的反应罐中进行裂解,温度维持在30℃,用3N氨水调节反应液pH=8.0至裂解完全,裂解液经纳滤膜浓缩,然后采用醋酸丁酯-乙醇工艺结晶,产物经真空干燥得成品,结晶母液中的醋酸丁酯和苯甲酸回收利用。

纳滤膜技术的应用是该项目的关键,是使低浓度裂解高浓度结晶得以实现的关键技术。裂解液在压力驱动下通过纳滤膜,6-APA被截留浓缩,而大部分的无机盐及水透过纳滤膜。被浓缩的6-APA用于结晶,既降低了溶媒的消耗,又使结晶母液中的6-APA损失减少,从而提高了6-APA产品的收率,6-APA平均克分子收率达90.18%。

国内6-APA结晶多采用甲醇工艺或二氯甲烷工艺。作者自行设计了醋酸丁酯-乙醇工艺,选择醋酸丁酯是因为考虑到在酸性条件下苯乙酸易溶于醋酸丁酯,从而能将结晶母液中的苯乙酸回收利用。分离提取结晶母液中的苯乙酸,可以减少6-APA与苯乙酸产生共晶而影响6-APA的质量;醇的加入既能降低6-APA的溶解度,又能加大6-APA和苯乙酸在水溶液中等电点的差距,减少产生共晶的可能性,提高6-APA的收率和纯度。通过正交试验,确定了溶媒加入比例、pH=4.0的最佳控制点。还通过自动化仪表设备控制结晶过程,严格控制等电点,尽可能降低结晶母液中6-APA的损失,并且可从结晶母液中回收苯乙酸,既降低了成本,又减少了苯乙酸排放造成的环境污染。

该项目采用了纳滤膜分离技术后,在100t 6-APA生产线上取得了预期成果,全部达到合同指标:6-APA平均克分子

收率达90.18%;6-APA平均效价为2650μ/mg;平均透光度为98.05%;6-APA纯度为98.54%;每千克6-APA成本降低了60元。

3 产业化情况及前景

该项目研究结合江西东风药业股份有限公司6-APA生产线技改,中试成功后,在生产线上得以实施,并取得了预期的效果。由于新工艺生产成本下降且污染较小,具有显著的经济效益和社会效益。东风公司应用新技术,取得了较好的经济效益。在此基础上东风公司打算围绕该项目,发展下游产品,以及其他相关产业,以此带动青霉素系列产品的开发。

我国自1992年以来,各地政府都加大了对青霉素生产的投入,全国现已达年产8000t的生产能力,一跃成为青霉素生产大国。从1996年开始,青霉素工业盐市场价格每况愈下,这为6-APA生产企业的发展带来良机。现在,我国华北制药集团、山东鲁抗医药股份有限公司、哈尔滨制药厂、四川制药股份有限公司等青霉素生产大厂均已建成年产100~300t的6-APA生产线。然而,由于受生产工艺与技术水平的限制,使多数生产线未能按正常规模运行。因此,该项目成果拥有广阔的推广应用前景。

4 专家评价意见

该课题研究开发的基于膜分离过程的6-APA生产技术已用于中试及产业化生产线。教育部组织的专题鉴定组认为:该成果将纳滤膜分离技术应用于6-APA的生产过程,为国内外首创,技术水平处于国际先进水平;采用纳滤膜分离技术,实现了低浓度裂解高浓度结晶的关键技术改进,从而提高了裂解收率。□

“技术进展”——征稿

栏目特点:就国内外精细与专用化学品的某一领域或某种产品的最新研究进展、工艺改革与技术创新及发展趋势等,进行介绍及分析对比。(3000~4000字,请附中英文摘要与关键词)

内容:①新技术所涉及的产品(领域)介绍及其开发的意义;②新技术的工艺路线(可工业化的)、经济效益等情况介绍;③原有技术所存在的问题及其与新技术对比(数据说明);④新技术在国内外所处的地位及其优缺点,今后发展方向。

TEL: 010-64444032-834 **E-mail:** shuyi@mail.cncic.gov.cn